

09/601,875

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09099932 A**

(43) Date of publication of application: **15.04.97**

(51) Int. Cl.  
**B65D 1/09**  
**B01J 14/00**  
**// B01L 3/00**  
**C12M 1/00**  
**C12Q 1/68**

(21) Application number: **08020242**

(22) Date of filing: **06.02.96**

(30) Priority: **03.08.95 JP 07198873**

(71) Applicant: **DAINIPPON PRINTING CO LTD**

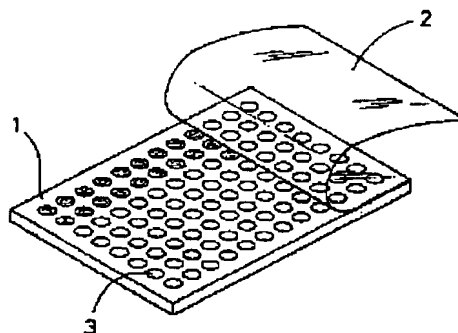
(72) Inventor: **NAKAGAWA YOSHIKAZU**  
**OKA MOTOHIRO**

(54) **REACTOR**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To facilitate a sealing operation in the case of reaction processing, in a reactor for use in the field relating to biochemistry such as genetic engineering, immunology, etc., by a method wherein a base material having at least one recess and a film are provided and the film is thermally bonded to or pressed to the base material to seal the recess.

**SOLUTION:** A reactor for use in the study in the field relating to biochemistry such as measurement of oxygen activity, nucleic amplification by PCR, DNA extraction or in clinic inspection comprises a base material 1 and a film 2, and there are a large number of recesses 3 in the base material 1. And after reaction liquid is put into the recesses 3, the film 2 is thermally bonded to or pressed against the material 1 to seal the recesses 3. Volume of the recesses 3 is made nearly equal to that of the reaction liquid to prevent evaporation of the reaction liquid by heat, and hence the volume of the recesses is set preferably in the range of 10 $\mu$ l-2ml. The base material 1 is desirably comprised of a material having high thermal conductivity and low water vapor permeability and polyethylene and polypropylene or the like are used.



COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-99932

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 6 5 D 1/09			B 6 5 D 1/00	A
B 0 1 J 14/00			B 0 1 J 14/00	Z
// B 0 1 L 3/00			B 0 1 L 3/00	
C 1 2 M 1/00			C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 Q 1/68		9453-4B	C 1 2 Q 1/68	A

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-20242

(22) 出願日 平成8年(1996)2月6日

(31) 優先権主張番号 特願平7-198873

(32) 優先日 平7(1995)8月3日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002897

大日本印刷株式会社

東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号

(72) 発明者 中川 美和

東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号

大日本印刷株式会社内

(72) 発明者 岡 素裕

東京都新宿区市谷加賀町一丁目1番1号

大日本印刷株式会社内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外1名)

## (54) 【発明の名称】 反応器

## (57) 【要約】

【解決手段】 少なくとも1個の凹部が設けられた基材と、フィルムとからなり、前記フィルムが前記基材に熱溶着又は圧着されることにより前記凹部を密閉することが可能である反応器。開口部が設けられた空隙を少なくとも1個有する容体からなり、前記開口部が熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により閉塞可能である反応器。

【効果】 多数のサンプルを同時に反応させることができ、しかも、熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により簡単に密閉することができる。更に、反応液供給部分の容積をサンプル量とほぼ同等に設定することができるので、サンプルが微量であってもサンプルが加熱により蒸発することがなく、また、反応液の回収も容易に行うことができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも1個の凹部が設けられた基材と、フィルムとからなり、前記フィルムが前記基材に熱溶着又は圧着されることにより前記凹部を密閉することが可能である反応器。

【請求項2】 凹部の容積が、 $10\mu\text{l}$ ～ $2\text{ml}$ である、請求項1に記載の反応器。

【請求項3】 開口部を有する空隙を少なくとも1個有する容体からなり、前記開口部が熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により閉塞されて前記空隙を密閉することが可能である反応器。

【請求項4】 空隙の容積が、 $10\mu\text{l}$ ～ $2\text{ml}$ である、請求項3に記載の反応器。

【請求項5】 前記容体が切り込み部分又はくびれ部分を有しており、前記切り込み部分又はくびれ部分に力を加えて前記容体を破損することにより前記空隙が外気と連通する請求項3又は4に記載の反応器。

【請求項6】 前記容体が、フィルムを開口部を有する袋状の空隙が少なくとも1個できるように貼り合わせたものである、請求項3～5のいずれか1項に記載の反応器。

【請求項7】 酵素反応用である、請求項1～6のいずれか1項に記載の反応器。

【請求項8】 酵素反応がPCRである、請求項7に記載の反応器。

【請求項9】 免疫反応用である、請求項1～6のいずれか1項に記載の反応器。

【請求項10】 化学反応用である、請求項1～6のいずれか1項に記載の反応器。

【請求項11】 光学的分析に使用可能な臨床検査用である、請求項3～5のいずれか1項に記載の反応器。

【請求項12】 識別コードが付された請求項9に記載の反応器。

【請求項13】 識別コードが、英字、数字、バーコード又は二次元バーコードである、請求項10に記載の反応器。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、遺伝子工学、蛋白質工学、細胞工学、免疫学等の生化学関連分野において、比較的微量の溶液で加熱を伴う各種反応、例えば、酵素反応、免疫反応、化学反応等を行う場合に使用する反応器に関する。

## 【0002】

【従来の技術】現在、酵素活性の測定、PCRによる核酸増幅、DNA抽出、ミエローマ細胞の培養、抗体力価の測定等の生化学関連分野の研究や、臨床検査においては、 $10\mu\text{l}$ ～ $2\text{ml}$ 程度の微量溶液の反応器として、微量遠心管又はマイクロプレートウェルが用いられている。また、臨床検査自動機器では、プラスチック成形品の試

験管が用いられている。

【0003】多数のサンプルについて同時に反応を行う場合、例えば、多数の遠心管を接続した反応器が用いられるが、例えば、PCRのように $50\sim 100^\circ\text{C}$ の比較的高い温度で反応を行う場合には反応液の蒸発を防止するため、各遠心管の蓋を個別に閉めて密閉する必要があるため、操作性、迅速性が悪いという問題がある。また、微量遠心管の容量は、通常、 $200\sim 1500\mu\text{l}$ 程度であるが、そのような遠心管を用いると、反応液の量が容器容量に比べて少ない場合、加熱すると反応液が蒸発してしまうという問題もある。反応液の蒸発を防ぐために、反応液にミネラルオイルを重層させたり、タグピン付きの蓋材を使用する等の方法があるが、反応液を回収する際に前記オイルが混入し易いので穏やかな回収操作を要する、オイルの混入を回避しようとする余剰液が出る、タグピンに反応液が付着する等の問題がある。

【0004】また、マイクロプレートウェルは、48穴、96穴等の多サンプルが連結した形態であるが、従来のマイクロプレートウェルは完全密閉ができないので上述のような比較的高温で反応を行う場合には反応液が蒸発するという問題がある。更に、プラスチック成形品の試験管は、容量が大きいことから微量溶液の反応には不適であり、密閉もできない等の問題もある。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、微量溶液を用いて加熱を伴う種々の反応を行う場合に、密閉操作が容易で、反応液が蒸発するという問題がない反応器を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】上記課題に鑑み、本発明は、反応液供給部分の容積が反応液の量とほぼ同等にすることができ、しかも反応液供給後、該部分が密閉可能である反応器を提供するものであり、微量物の包装体、例えば、プレススルーパック（PTP）、ユニットドース点眼薬包装体、ポーションパック等の医薬品包装体類似の形状、構造を有する。

【0007】即ち、本発明は、少なくとも1個の凹部が設けられた基材と、フィルムとからなり、前記フィルムが前記基材に熱溶着又は圧着されることにより前記凹部を密閉することが可能である反応器（以下、反応器という。）を提供する。また、本発明は、開口部を有する空隙を少なくとも1個有する容体からなり、前記開口部が熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により閉塞されて前記空隙を密閉することが可能である反応器（以下、反応器という。）を提供する。

【0008】以下、本発明を詳細に説明する。

## 反応器

反応器は、少なくとも1個の凹部が設けられた基材と、フィルムから構成され、例えば、医薬品の包装形態であるプレススルーパック（PTP）等に類似した構造

のものである。反応器の具体例を図1～2に示す。図1は、反応器の斜視図であり、反応器は、基材1と、フィルム2とからなり、基材1には、凹部3が多数設けられている。図2は、凹部3に反応液を入れた後、フィルム2を基材1に熱溶着又は圧着することにより、反応液を入れた凹部3を密閉することができる（図2参照）。

【0009】基材には、反応液供給部分である凹部が少なくとも1個設けられており、この凹部に反応液を入れる。凹部は、いずれの形状でもよいが、熱伝導を迅速かつ均一に行うために、加熱部位との接触面積が大きく、熱伝導が良好となるような形状が望ましい。また、凹部の容積は、加熱による反応液の蒸発を防ぐために、反応液の体積とほぼ同等に設定するのが好ましく、具体的には、通常、 $10\mu\text{l}$ ～ $2\text{ml}$ の範囲である。基材の大きさは、凹部の大きさ、個数等により適宜設定することができる。

【0010】基材の材料としては、化学的に安定で反応を阻害せず、成形可能な高分子材料が用いられる。基材の材料として用いられる高分子材料としては非極性ポリオレフィン類、極性ポリオレフィン類、ポリ塩化ビニル類、ポリ塩化ビニリデン類、ポリスチレン類、ポリビニルアルコール類、ポリアクリロニトリル類、フッ素樹脂類、ポリエステル類、ポリカーボネート類、ポリアミド類、ポリウレタン類、ポリスルホン類、ポリエーテルイミド類、多糖類、蛋白質等があり、具体的にはポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリプロピレン、エチレン-アクリル酸共重合体、エチレン-メタクリル酸共重合体、アイオノマー、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体、鹼化エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリフッ化ビニリデン、ナイロン、ポリウレタン、ポリエーテルイミド等が例示され、これらの誘導体等も用いることができる。また、中でも熱伝導が迅速で水蒸気透過性が少ないものが望ましく、具体的には、ポリエチレン及びポリプロピレンが好適である。更に、試薬の吸着を防止するため、グロー放電、コロナ放電等による表面処理を行うことも可能である。

【0011】また、フィルムの材料としては、上記基材の材料と同様のものが例示される。フィルムの厚さは、通常、 $1\sim 2000\mu\text{m}$ である。フィルムを基材に熱溶着する場合には、基材及び／又はフィルムに熱可塑性樹脂を塗布する。また、フィルムを基材に圧着する場合には、基材及び／又はフィルムに接着剤又は粘着剤を塗布する。接着剤としては、通常プラスチック成形品用の接着剤に用いられているものを使用することができ、例えば、アクリル系、エチレン-酢酸ビニル共重合体等が挙げられる。

【0012】また、基材の凹部の汚染防止のため、あらかじめフィルムで凹部を密閉しておき、反応液を凹部に

供与する場合には、シリンジ等をそのフィルムに貫通させて反応液を供与し、反応液供与後さらにもう一層のフィルムを熱溶着又は圧着して凹部を密閉してもよい。また、操作の簡便性に鑑みて、あらかじめ一部の反応試薬を容器内に収納しておいても良い。反応後は、シリンジをフィルムに貫通させることにより反応液を抜き取ることができる。また、フィルムの反応液との接触面の汚染防止のために、該接触面に保護フィルムを積層した二層フィルムとしておき、基材の凹部に反応液を供与した後、該保護フィルムを剥離しながら基材上にフィルムを熱溶着又は圧着して凹部を密閉してもよい。

#### 【0013】反応器

反応器は、開口部を有する空隙を少なくとも1個有する容体からなり、前記開口部は熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により閉塞され、空隙を密閉することが可能である。これは、例えば、医薬品の包装形態であるユニットドース点眼薬包装体やポーションパック等に類似した構造のものである。また、空隙に均一で一定の厚みをもたせることにより、キュベットのよう光学的分析用の容器として用いることができるので、臨床検査、反応のモニタリング等に用いると都合がよい。

【0014】容体の材料としては、上記した反応器の基材と同様の材料が挙げられ、反応器の基材の材料と同様、熱伝導が迅速で水蒸気透過性が少ないものが好ましい。更に、反応器の基材の材料と同様、試薬の吸着力が小さく、反応を阻害しない物質が好ましいことから、上記と同様の表面処理等が行われていてもよい。また、反応器を光学的分析に使用する場合には、測定部は紫外・可視光吸収の少ないものがよく、例えば、トリアセチルセルロース等のセルロース類、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン類、ポリメチルメタクリレート、ポリエチルアクリレート等のポリ（メタ）アクリレート類、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のポリハロゲン化ビニル等が挙げられる。

【0015】空隙は、いずれの形状でもよいが、反応試薬を導入するための開口部ができるだけ小さくなるように開口部付近が細くなっており、その他の部分が広がっている形状が好ましい。また、空隙の容積は、加熱による反応液の蒸発を防ぐために、反応液の体積とほぼ同等に設定するのが好ましく、具体的には、通常、 $10\mu\text{l}$ ～ $2\text{ml}$ の範囲である。

【0016】空隙の開口部付近には、予めシーラントを塗布しておき、空隙に反応液を入れた後、熱溶着又は圧着することにより、開口部を閉塞させることができる。また、空隙に反応液を入れた後に開口部付近にシーラントを塗布して開口部を熱溶着又は圧着してもよい。シーラントとしては、通常のプラスチック成形品用の熱可塑性樹脂が用いられる。また、PCRの反応器として使用する場合には、DNAの1本鎖への変性の温度である $95^{\circ}\text{C}$ 付近で熱溶着するポリプロピレン、メタロセン触媒が

リエチレン、アクリレート系共重合体、酢酸ビニル系共重合体、アイオノマー、アクリレート-酢酸ビニル共重合体等の低融点シーラントを用いることも可能である。或いは接着剤又は粘着剤が使用される。

【0017】また、開口部に予め凹凸嵌合可能な凹凸を設けておき、空隙に反応液を入れた後、開口部に圧力を加えて凹凸嵌合することによっても閉塞させることができる。また、容体には、切り込み部分又はくびれ部分が設けられているのが好ましい。切り込み部分又はくびれ部分を設けておくことにより、例えば、反応後に密閉された空隙内の反応溶液を取り出す場合に、その切り込み部分又はくびれ部分に力を加えて容体を破損して空隙が外気と連通するように容易に開口部を設けることができる。

【0018】反応器の具体例を図3～6に示す。図3は、ユニットドース点眼薬包装体型の反応器の縦断面図である。容体4は開口部5が設けられた空隙6を複数個有する。開口部5付近には、低融点シーラント7が塗布されている。反応液をディスペンサー9を用いて開口部5から空隙6に入れた後（図4参照）、開口部5を熱溶着又は圧着により閉塞する（図5参照）。また、容体4には、各空隙の開口部5の反対側に、比較的弱い力で捻じって切れるようなくびれ部分8が設けられており、反応終了後は該くびれ部分8を捻じ切って容体4を破損することにより各空隙が外気と連通するような開口部10を設け、そこからシリンジ11を用いて反応液を取り出すことができる（図6参照）。

【0019】また、容体は、フィルムを開口部を有する袋状の空隙が少なくとも1個できるように貼り合わせたタイプの、所謂ポーションパック型のものであってもよい。そのようなポーションパック型の反応器の具体例を図7～10に示す。図7は、ポーションパック型の反応器の断面図であり、反応器は、フィルム12と、複数の空隙6'とを有し、空隙6'には開口部5'が設けられている。ディスペンサー9を用いて反応液を開口部5'から空隙6'に入れた後（図8参照）、ヒートシーラー等により開口部付近にシーラント7'を塗布し、熱溶着又は圧着することにより開口部5'を閉塞する（図9参照）。反応後は、シリンジ11をフィルムに貫通させることにより反応液を抜き取ることができる（図10参照）。更に、このような容体には、予め容体の端部に切り込み13を入れたり（図11参照）、ミシン目の切り込み14（図12参照）を入れておいてもよく、これにより、該切り込みから容体を破損させて各空隙が外気と連通するような開口部を容易に設けることができる。このようなポーションパック型の反応器は、1枚のフィルムを折って貼り合わせたものでもよく、2枚のフィルムを貼り合わせたものでもよい。フィルムは、1層又は複数の層からなる。フィルムは、熱溶着又は圧着により貼り合わされる。熱溶着により貼り合わせる場合、フィルムは熱可塑

性樹脂層を有しており、その熱可塑性樹脂層同士を貼り合わせる。また、圧着により貼り合わせる場合、フィルムは接着剤層を有しており、その接着剤層同士を貼り合わせる。

【0020】更に、例えば、厚さが一定で均一の空隙が形成されるようにスペーサーを介してフィルムを貼り合わせることにより、光学的分析に使用可能な反応器を製造することができる。図13は、そのような反応器の分解斜視図であり、この反応器は、矩形の貫通孔17と、前記貫通孔17を開口させる切溝18を有するスペーサー15に、2枚の透明で、紫外・可視光吸収の少ないフィルム16aと16bを図中の矢印方向に貼り合わせたものである。図14はかかる反応器の斜視図であり、開口部5''には予めシーラント又は接着剤を塗布しておき、この反応器の空隙6''に開口部5''から反応液を入れた後、開口部5''を熱溶着又は圧着することにより空隙6''を密閉することができる。

【0021】光学的分析に使用可能な反応器は、例えば、自動化分析において認識が可能なように識別コードを付することができる。識別コードとしては、数字、英字、バーコード、二次元バーコード等が挙げられる。識別コードは、インキジェットや転写により直接容器に付することもでき、また、識別コードを印刷したシートを貼付することにより付することもできる。

【0022】上記反応器及び反応器を構成する基材等は、例えば、射出成形、押出成形、圧縮成形、トランスファー成形、ブロー成形、熱成形、積層成形、発泡成形、回転成形、注型、ディップ成形、真空成形等により所望の形状に成形加工することができる。

【0023】また、反応器の凹部のような比較的微細な穴を形成する場合には、レーザー加工による穴あけも適用可能である。反応器及び反応器は、いずれも反応液供給部分、具体的には反応器においては凹部、反応器においては空隙を、複数個有することが可能である。したがって、多数のサンプルについて同時に反応させることが可能であり、自動化に伴う各工程での容器の運搬が容易になる。また、もちろん、反応液供給部分が1個の反応器を1個又は複数個用いて各種反応を行うことも可能である。反応液供給部分が複数個ある反応器の場合、かかる部分は1次元的（反応器の場合）又は2次元的（反応器の場合）に配列する。1次元的に集合した場合は、反応器はテープのような形状をとり、反応前後の容器をコンパクトに例えば滅菌パックのようなクリーン環境下にコンパクトに収納することが可能である。またサンプル数が非常に多種類の場合もライン化することにより対応することが可能である。2次元に集合させる場合はシート状、プレート状の形態をとる。

【0024】本発明の反応器及びを用いて各種反応を行う場合、反応器の密閉を熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により行う以外は、通常の方法で行うことができる。反

応後の溶液の回収は、マイクロピペット、シリンジ等を用いて行われる。また、上述したように、容体に予め切り込み部分又はくびれ部分を設けておき、該部分で容体を破損して開口部を設けて回収してもよい。また、本発明の反応器及びを用いれば、溶液の保存及び反応を一つの容器で行うことができる。更に本発明の反応器を用いれば、溶液の保存、反応、及び光学的分析を一つの容器で行うことができる。

#### 【0025】

#### 【発明の実施の形態】

#### 【0026】

【実施例】以下、実施例を示して本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0027】〔実施例1〕図1に示すような、直径5.8mmの半球状のウェル3が等間隔に設けられた長さ120mm、幅80mm、厚さ700 $\mu$ mのポリプロピレン製のシート状基材1を真空成形で作製した。基材1のウェル3部分を除く部分全面にアクリル系粘着剤を塗布した。フィルム2としては2軸延伸ポリプロピレンフィルムを用いた。

【0028】50 $\mu$ lの新生児の血液を含浸させた濾紙を0.85%生理食塩水に浸漬し、得られた白血球をフェノール抽出した。得られたDNA全量；10mM Tris・塩酸(pH 8.3)；1.6mM塩化マグネシウム；0.01%ゼラチン；オルニチントランスカルバミラーゼ遺伝子の第3エクソンを含む106bpの前後20merの2種のプライマーをそれぞれ50pmole；dATP、dCTP、dGTP、dTTPをそれぞれ100 $\mu$ mole；Taq DNAポリメラーゼ1.5unitを含む混合液50 $\mu$ lを、上記の各々のウェルにマイクロピペットを用いて供与した後、フィルムで覆った。次いで、フィルムを基材に荷重2kg/cm<sup>2</sup>の圧力で10秒間圧着し、図2に示すようにウェルを密閉した。密閉後、この反応器を予め該反応器に密着するよう成形した熱サイクル機能付き加熱ブロックに設置し、94℃で1.5分間、43℃で2分間及び73℃で2分間を1サイクルとして30サイクル繰り返してPCRを行った。反応終了後、マイクロシリンジをフィルムに貫通させて各ウェル内の反応液を回収した。この反応液とブランクとしてPCRを行う前の混合液とを、それぞれDNAマーカー（ $\lambda$ ファージDNA/HindIII分解物）とともに0.8% DNAアガロースゲル電気泳動に供与したエチジウムブロマイド染色を行ったところ、PCR後の反応液では106bp付近にオルニチントランスカルバミラーゼと考えられるDNA断片が目視検出された。PCR反応前の混合液では確認されなかった。各ウェルのサンプルのエチジウムブロマイド染色の蛍光強度はいずれも同程度であった。

【0029】〔実施例2〕幅50mm、厚さ50 $\mu$ mの2軸延伸ポリプロピレンフィルム／アクリル系接着剤／無延伸

ポリプロピレンフィルムの複合フィルムの無延伸ポリプロピレンフィルム同士を、図7に示すような等間隔に開口部5'を有する袋状の空隙6'が20個形成されるように130℃、荷重2kg/cm<sup>2</sup>、1秒間熱溶着することにより貼り合わせた。得られた反応器の各空隙の大きさは20mm×25mm×0.1mmであった。

【0030】実施例1で用いたものと同様の混合液50 $\mu$ lずつを、図8に示すようにそれぞれの空隙6'にマイクロディスペンサー9を用いて20サンプル分供与した。

10 開口部5'を図9に示すように130℃、荷重2kg/cm<sup>2</sup>、1秒間熱溶着することにより閉塞した。この反応器を、94℃、43℃、73℃の液体浴中でそれぞれ1.5分間、2分間、2分間保持することを1サイクルとして30サイクル行った。反応終了後、図10に示すようにシリンジを用いそれぞれの空隙より反応液を回収した。

【0031】実施例1と同様の方法で、各反応液と、反応前の混合液についてエチジウムブロマイド染色を行った結果、PCR反応後の反応液では106bp付近にオルニチントランスカルバミラーゼと考えられるDNA断片が目視検出された。反応前の混合液では確認されなかった。各空隙のサンプルのエチジウムブロマイド染色の蛍光強度はいずれも同程度であった。

【0032】〔実施例3〕射出成形により図3に示すような開口部5が設けられた空隙6を20個有し、くびれ部分8を有する容体4を作製した。開口部5周辺にシーラント7（超低温ヒートシール性ポリプロピレン樹脂）を塗布した。図4に示すように開口部よりマイクロディスペンサーを用いて、実施例1で用いたものと同様の混合液50 $\mu$ lを、各空隙に20サンプル分供与した。治具を用いて荷重2kg/cm<sup>2</sup>で各開口部5を密着させた後、この反応器を94℃、43℃、73℃の液体浴中でそれぞれ1.5分間、2分間、2分間保持することを1サイクルとして30サイクル行った。最初の94℃の温水浴中でシーラント7が熱融着し、各開口部5は閉塞した。反応終了後、図11に示すように突起8を折って開口部を設け、そこからマイクロピペットを用いて反応液を回収した。

【0033】実施例1と同様の方法で、各反応液と、反応前の混合液についてエチジウムブロマイド染色を行った結果、PCR反応後の反応液では106bp付近にオルニチントランスカルバミラーゼと考えられるDNA断片が目視検出された。反応前の混合液では確認されなかった。各空隙のサンプルのエチジウムブロマイド染色の蛍光強度はいずれも同程度であった。

【0034】〔実施例4〕図13に示すような形状のスペーサー15（厚さ：4mm）を介して、幅50mm、厚さ100 $\mu$ mの2軸延伸ポリプロピレンフィルム16a及び16bを貼り合わせた。穴部18には無延伸ポリプロピレンを塗布した。このようにして図14に示すような反応器を作製した。空隙6"の大きさは、20mm×25mm×4mmである。

50 【0035】空隙6"に、尿検体50 $\mu$ l、1%グアヤク

脂エタノール溶液  $2\mu\text{l}$ 、 $1.2\text{w/v}\%$  グルコースオキシダーゼリン酸緩衝溶液 (pH 6.5)  $75\mu\text{l}$ 、 $0.9\text{w/v}\%$  ペルオキシダーゼ (西洋ワサビ由来) リン酸緩衝溶液 (pH 6.5)  $73\mu\text{l}$  を順次加えた。次いで、開口部  $5''$  を  $130^\circ\text{C}$ 、荷重  $2\text{kg}/\text{cm}^2$  で1秒間ヒートシール熱溶着することにより閉塞した。続いて、直ちに  $37^\circ\text{C}$  でインキュベートし、30秒後に  $570\text{nm}$  で吸光度測定を行って尿中に含まれるグルコース濃度を測定した。

#### 【0036】

【発明の効果】本発明の反応器は、多数のサンプルを同時に反応させることができ、しかも、熱溶着、圧着又は凹凸嵌合により簡単に密閉することができる。更に、反応液供給部分の容積をサンプル量とほぼ同等に設定することができるので、サンプルが微量であってもサンプルが加熱により蒸発することがなく、また、反応液の回収も容易に行うことができる。したがって、本発明の反応器は、反応を自動的に行う場合や、臨床検査等の分析を自動的に行う場合に好適に用いられる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 プレススルーパック型の本発明の反応器の斜視図である。

【図2】 プレススルーパック型の本発明の反応器の斜視図である。

【図3】 ユニットドース点眼薬包装体型の本発明の反応器の縦断面図である。

【図4】 ユニットドース点眼薬包装体型の本発明の反応

\* 器の縦断面図である。

【図5】 ユニットドース点眼薬包装体型の本発明の反応器の縦断面図である。

【図6】 ユニットドース点眼薬包装体型の本発明の反応器の縦断面図である。

【図7】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

【図8】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

10 【図9】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

【図10】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

【図11】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

【図12】 ポーションパック型の本発明の反応器の断面図である。

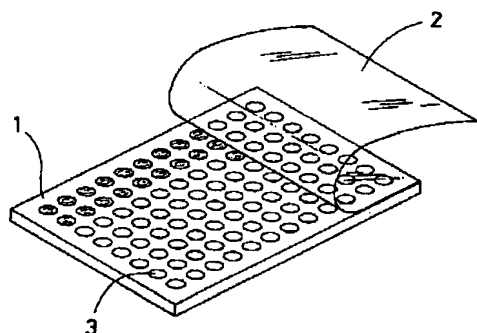
【図13】 光学的分析に使用可能な反応器の分解斜視図である。

20 【図14】 光学的分析に使用可能な反応器の斜視図である。

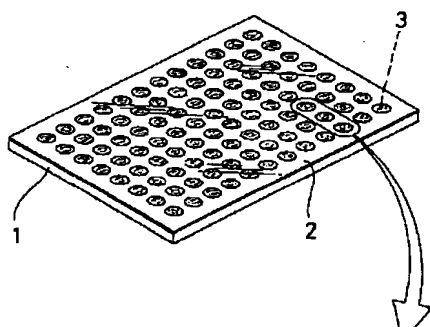
#### 【符号の説明】

1…基材、2…フィルム、3…凹部、4…容体、5…開口部、5'…開口部、5''…開口部、6…空隙、6'…空隙、6''…空隙、8…くびれ部分、13…切り込み、14…切り込み

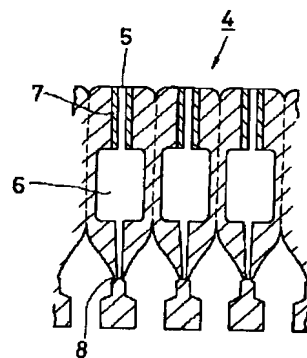
【図1】



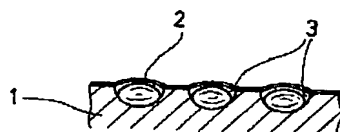
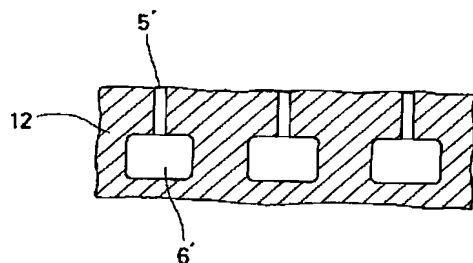
【図2】



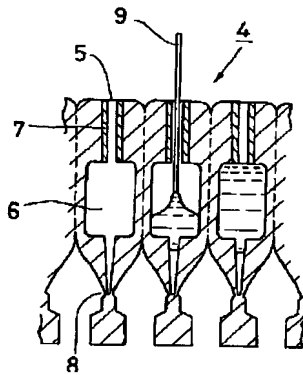
【図3】



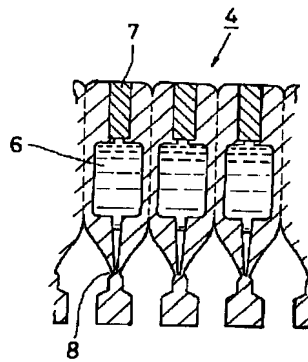
【図7】



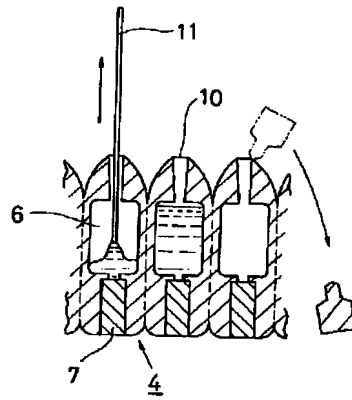
【図4】



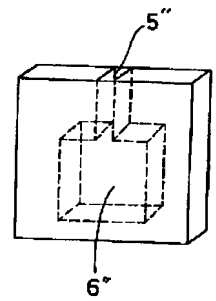
【図5】



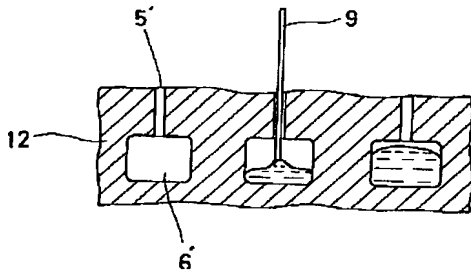
【図6】



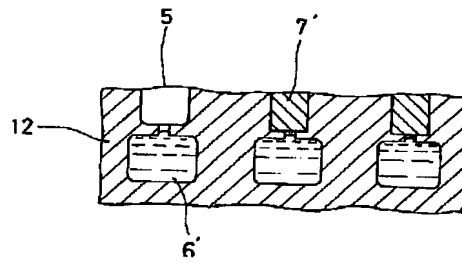
【図14】



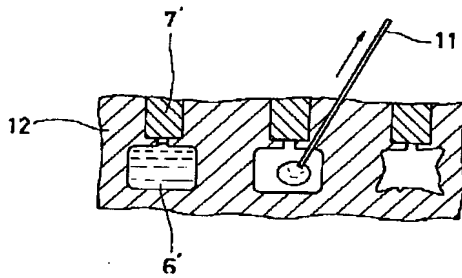
【図8】



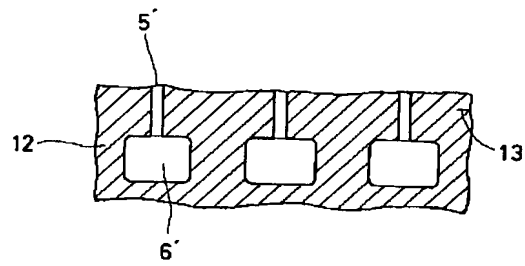
【図9】



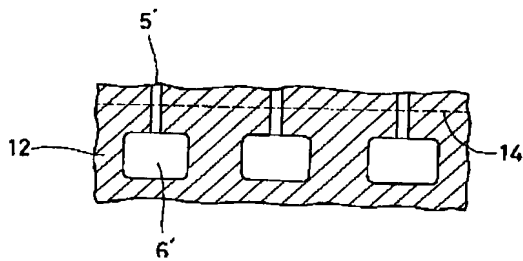
【図10】



【図11】



【図12】



【図13】

